

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 92-95

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Краткое сообщение

УДК: 615.038; 539.1; 53.043; 53.047

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106317>

Актуальные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины

© 2022. Николай Владимирович Ефимов¹, Андрей Александрович Лебединец²

¹Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

²Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л. Д. Романа, Ленинградская область, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Николай Владимирович Ефимов, info-formulas@mail.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам, что связано с повышением их эффективности и безопасности за счет использования в рецептуре альфа-излучающих изотопов и лигандов с высокой избирательностью. По прогнозу агентства MarketsandMarkets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%. Российской Федерации предстоит работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также оригинальных разработок, которые должны отвечать мировому уровню. Продвижение новых препаратов до пациентов невозможно без проведения клинических испытаний, соответствующих критериям GCP. Даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП. Важнейшими лимитирующими факторами являются высокая стоимость исследований с использованием открытых источников радиационного излучения и несоответствие традиционной методики клинических испытаний уникальным свойствам новых РФЛП и действенному методу тераностики, при котором используются диагностическая и терапевтическая пары радионуклидов. Для преодоления этих трудностей оценки РФЛП, в частности, предлагается нулевая фаза клинических испытаний на нескольких добровольцах с заболеванием и организация специализированных испытательных клинических центров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ядерная медицина, радиофармацевтические лекарственные препараты, альфа-излучающие изотопы, лиганды, источник радиационного излучения, исследование биоэквивалентности, клинические испытания

СОКРАЩЕНИЯ:

GCP – Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза;
РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты.

В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам. По прогнозу агентства MarketsandMarkets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%.

В государственной реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 РФЛП тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов. На заседании экспертного совета Государственной Думы 12.03.2018 г. директор департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью человека Минздрава РФ И. В. Коробко отметил, что «для расширения номенклатуры используемых изотопов необходимо работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также оригинальных разработок, которые будут соответствовать мировому уровню».

Это стало еще более актуальным в современных условиях. Однако для оценки соответствия мировому уровню необходима организация клинических испытаний, соответствующих международным стандартам. Это сложная задача, прогнозировать решение которой в ближайшее время не представляется возможным.

Фактически в настоящее время в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств, в России проводится одно рандомизированное открытое многоцентровое исследование четвертой фазы по оценке эффективности и безопасности стандартной дозы изотопа радия (радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$, торговое наименование препарата – Ксофиго) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Этот препарат компании «Байер» был зарегистрирован в 2016 году и исследование на территории России осуществляется в связи с перерегистрацией по новым правилам. Оно проводится в шести медицинских организациях.

Проведенный нами по базам медицинских данных и сайтам ведущих федеральных исследовательских центров радиологии поиск не выявил законченных полноценных испытаний РФЛП. Следует отметить, что пункт 5 статьи 13 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [1] предусматривает возможность применения радиофармпрепаратов, изготовленных непосредственно в медицинских организациях, без их государственной регистрации. Поскольку основная доля препаратов готовится в медицинских центрах в генераторах или циклотронах из поставляемых производителем или вендером наборов, то проведение их клинических испытаний никак не регламентируется. Отсутствие клинических испытаний не позволяет провести научную оценку диагностической валидности, а также эффективности и безопасности лечебной технологии с применением РФЛП. Для новых разработок выход на международный уровень без испытаний по правилам GCP исключен.

Очевидно, что организация клинических испытаний является сложной задачей для ведущих мировых производителей и центров ядерной медицины.

Показательно, что в Кокрайновской базе систематических обзоров за последние два года оценке РФЛП посвящены лишь три обзора из 825. Один из них был удален из-за нарушения протокола, а в двух других констатируется отсутствие надежных клинических испытаний из-за малого числа пациентов.

В настоящее время около 95% РФЛП используются для диагностики, но наблюдается расширение их применения

для лечения, особенно в области онкологии. Примерами являются лечение рака печени микросферами иттриума-90, опухолей щитовидной железы – йодом-131, нейроэндокринных опухолей – лютецием-177. Данные радионуклиды являются бета-излучающими. Бета-частицы проникают в ткани на 1–12 мм и в этой сфере вызывают цитотоксический эффект.

В настоящее время расширяется применение альфа-излучающих радионуклидов таких как актиний-225, астатин-211, лютеций-177. Альфа-частицы обладают ограниченной (0,005–0,11мм) проникаемостью, но высокой энергией, что предполагает их очень сильный и целенаправленный цитотоксический эффект [2].

Ведется интенсивная разработка новых препаратов, в которых радиоизотоп, соединенный с лигандом-носителем, включается в системную таргетную терапию и, чтобы обеспечить ее эффективность и безопасность, способы доставки радионуклида в цель должны быть согласованы с методами визуализации и дозиметрии [3]. Этот подход лежит в основе тераностики [4]. Отдельные впечатляющие успехи применения этого метода у онкологических пациентов предполагают их широкую научную оценку для возможного внедрения в клиническую практику. Но такая интеграция диагностики и лечения требует адаптации методов клинических испытаний [5].

Имеется ряд проблем, которые усложняют традиционный подход к клиническим испытаниям РФЛП. К ним, в частности, относятся высокая стоимость исследований с использованием открытых источников радиационного излучения. Не соответствует уникальным свойствам РФЛП и устоявшееся убеждение, что эффективность противоракового (противовоспалительного, противоинфекционного) препарата определяется переносимой токсичностью. Такой подход полагает основной целью первой фазы исследования определение максимально переносимой дозы нового препарата, которая применяется во второй фазе.

В целях преодоления этих трудностей для оценки РФЛП предлагается введение нулевой фазы клинических испытаний на нескольких добровольцах с онкологическим заболеванием [6]. В этой фазе используются несколько малых доз нового препарата с минимальной токсичностью и радиоактивностью. Этого достаточно, чтобы определить способность препарата достигнуть опухоли, а также состояние рецепторов опухолевых клеток у конкретного пациента, и разделить пациентов по степени чувствительности к лечению [7].

Нулевая фаза позволяет сэкономить время и деньги. Особенностью ее является отсутствие лечебного воздействия на привлеченных пациентов, хотя они своим участием в испытаниях могут помочь другим людям. Поскольку применяемые дозы препарата минимальные, то минимален и риск для участников. Кроме того, при определенных условиях они могут быть привлечены к следующей фазе испытаний. Эти особенности должны быть учтены при этической экспертизе.

Следует отметить, что даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП. Чтобы обеспечить открытие и разработку новых целенаправленных радиофармацевтических препаратов, Национальный институт рака США адаптировал свое подразделение по клиническим испытаниям, чтобы оно соответствовало требованиям программы разработки агентов, которые содержат радиоактивный изотоп в составе изучаемого лекарственного препарата [8].

Отдельной актуальной проблемой является исследование биоэквивалентности или экспертиза биосимиляров при копировании препаратов в целях импортозамещения. И методо-

логическая, и организационная составляющие этих исследований требуют обсуждения и решения в ближайшее время.

В заключение важно отметить, что в этом кратком обзоре невозможно было охватить всю широту и раскрыть глубину

данной актуальной проблемы. Для ее решения требуются совместные усилия фармакологов, специалистов радиационной медицины, онкологов и клиницистов других областей, в которых будут эффективны РФЛП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (последняя редакция) // Справочно-правовая система «Консультант-Плюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 12.04.2022).

2. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ Chem Rev.* 2019. Vol. 88, no. 9. P. 901–24.

3. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021. Vol. 109, no. 4. P. 891–901.

4. Turner J. H. Recent advances in theranostics and challenges for the future // *Br J Radiol.* 2018. Vol. 91, no. 1091. P. 20170893.

5. Poot A. J., Lam M. G. E. H., van Noesel M. M. The Current Status and Future Potential of Theranostics to Diagnose

and Treat Childhood Cancer // *Front Oncol* 2020. Vol. 10. P. 578286. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578286>

6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // *Front Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>

7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // *J Biomed Mater Res A.* 2020. Vol. 108, no. 4. P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>

8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // *Semin Radiat Oncol.* 2021. Vol. 31, no. 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Владимирович Ефимов – д-р мед. наук, профессор, научный редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия, info-formulas@mail.ru

Андрей Александрович Лебединец – канд. мед. наук, заведующий отделением химиотерапии дневного стационара Ленинградского областного клинического онкологического диспансера им. Л. Д. Романа, Ленинградская область, Россия, opco@lokod.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022 г., одобрена после рецензирования 10.04.2022 г., принята к публикации 16.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 92-95

CURRENT ISSUES: FORUM FOR DISCUSSION

Brief message

Current issues in clinical trials of radiopharmaceutical drugs at the present stage of nuclear medicine development

© 2022. Nikolay V. Efimov¹, Andrey A. Lebedinets²

¹North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia

²Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman, Leningrad region, Russia

Corresponding author: Nikolay V. Efimov, info-formulas@mail.ru

ABSTRACT. To date, doctors are becoming increasingly interested in radiopharmaceutical drugs associated with an improvement in their effectiveness and safety due to the use of alpha-emitting isotopes and highly selective ligands in the formulation. According to MarketsandMarkets, the nuclear medicine

market will grow from \$4.8 billion in 2021 to \$7.5 billion by 2026 at a compound annual growth rate of 9%. The Russian Federation will have to work on import substitution with the analogue development of foreign-made drugs not registered in Russia, as well as original development that must meet world standards. Promotion of new drugs to patients is impossible without conducting clinical trials that meet GCP criteria. Even in countries with a high development of biomedical technologies, there are not enough resources to conduct clinical trials of new RPCDs. The most important limiting factors are the high cost of studies using open sources of radiation and the discrepancy between the traditional method of clinical trials, the unique properties of new RPCD and the effective method of theranostics using diagnostic and therapeutic pairs of radionuclides. To overcome these difficulties in evaluating RPCD, in particular, a phase zero clinical trial on several volunteers with the disease and the establishment of specialized testing clinical centers are proposed.

KEYWORDS: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, alpha-emitting isotopes, ligands, radiation source, bioequivalence study, clinical trials

REFERENCES

1. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (poslednyaya redaktsiya) // Spravochno-pravovaya sistema "Konsul'tantPlyus". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. (In Russ.).
2. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals. *Russ Chem Rev.* 2019;88(9):901–924.
3. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):891–901.
4. Turner J. H. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br J Radiol.* 2018 ;91(1091):20170893.
5. Poot A. J., Lam M. G. E. H, van Noesel M. M. The Current Status and Future Potential of Theranostics to Diagnose and Treat Childhood Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:578286. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578286>
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development. *Front Oncol.* 2020;10:1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(4):839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Efimov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Scientific Editor, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia, info-formulas@mail.ru

Andrey A. Lebedinets – Ph.D. in Medicine, Head of the Department of Chemotherapy, Day Hospital, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman, Leningrad region, Russia, onco@lokod.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted March 30, 2022; approved after reviewing April 10, 2022; accepted for publication April 16, 2022.